ECOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1945-1946 N° 10

LE

Para-amino-benzène-sulfonyl-guanidine

dans le traitement de la Maladie de Carré

THÈSE

DE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

présentée et soutenue publiquement
devant la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie
de Toulouse

par

PAUL LAMBERT

né le 21 Janvier 1895 à RIBÉRAC (Dordogne)

JURY :

Président .... M. TAPIE
Professeur à la Faculté de Médecine de Toulouse.

Assesseurs ... M. DARRASPEN
Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

M. LASSERRE
Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

Ribérac. — Imp. GUILLET-RÉJOU

1946

ECOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1945-1946 N° 10

LE

Para-amino-benzène-sulfonyl-guanidine

dans le traitement de la Maladie de Carré

THÈSE

DE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

présentée et soutenue publiquement devant la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

par

PAUL LAMBERT

né le 21 Janvier 1895 à RIBÉRAC (Dordogne)

JURY :

Président .... M. TAPIE
Professeur à la Faculté de Médecine de Toulouse.

Assesseurs ... M. DARRASPEN
Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

M. LASSERRE
Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

Ribérac. — Imp. GUILLET-RÉJOU

1946

MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

PERSONNEL ENSEIGNANT

Directeurs honoraires	MM.	GUILLE MARTIN
Professeur honoraire		LECLAINCHE
Directeur		PONS

PROFESSEURS

CHAIRES :

I	Chimie et Pharmacie	N...
II	Anatomie	N...
III	Physiologie	N...
IV	Anatomie Pathologique — Inspection des viandes	LOMBARD
V	Parasitologie	N...
VI	Médecine	DARRASPEN
VII	Chirurgie	LASSERRE
VIII	Pathologie du Bétail	BERTHELON
IX	Maladies microbiennes	N...
X	Zootechnie	PONS

PROFESSEUR AGRÉGÉ

Parasitologie	BRIZARD

AGRÉGÉS

Anatomie	BENOIT
Zootechnie	LADRAT

CHEFS DE TRAVAUX

Chimie et Pharmacie	GODFRAIN
Médecine	FLORIO
Chirurgie	PUGET

ASSISTANTS

Médecine	JUTEAU
Chirurgie	GOUDABLE
Pathologie du Bétail	TOURNUT
Maladies contagieuses	JOUBERT

COURS COMPLÉMENTAIRES

Pisciculture et maladies des poissons	SECONDAT

La Faculté et l'Ecole déclarent n'être pas responsables des opinions émises par les candidats. (Délibération de la Faculté en date du 10 Mai 1891 et du Conseil de l'Ecole en date du 13 Juin 1924.)

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A LA MÉMOIRE DE MES PARENTS

A MA FEMME

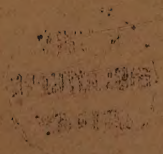
A MES ENFANTS

A MA SŒUR

A TOUS MES PARENTS

A MES CAMARADES DE CAPTIVITÉ

A TOUS MES AMIS



A notre Président de Thèse

MONSIEUR LE PROFESSEUR TAPIE

qui nous a fait le grand honneur d'accepter
la présidence de notre Thèse.

A notre Jury de Thèse :

MONSIEUR LE PROFESSEUR DARRASPEN

de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,
Chevalier de la Légion d'Honneur.

Pour les précieux conseils qu'il n'a cessé de nous prodiguer et sa haute probité scientifique.

MONSIEUR LE PROFESSEUR LASSERRE

de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,
Chevalier de la Légion d'Honneur.

Puisse ce Maître accepter les hommages affectueux et déférents de son compatriote.

A MONSIEUR

LE CHEF DE TRAVAUX FLORIO

de l'Ecole Nationale Vétérinaire
de Toulouse,

auquel revient le mérite de ce travail.
Témoignage d'amitié, souvenir de captivité et objet de reconnaissance.

A TOUS MES MAITRES

AVANT-PROPOS

Il est d'usage que tout ouvrage contienne une préface, où l'auteur indique les raisons, les sentiments, qui l'ont conduit à écrire son travail. Nous allons, nous aussi, exposer brièvement pour quelles raisons nous nous sommes intéressés à cette maladie du jeune chien ; pourquoi nous avons employé un médicament dont les ouvrages de thérapeutique ne citent guère les propriétés ou l'usage.

Nous n'avons pas la prétention d'avoir un sujet de thèse nouveau, d'étudier une affection peu connue ; au contraire les travaux s'y rapportant sont nombreux et nous les avons consultés afin de limiter notre sujet ; ils nous ont permis de mieux connaître l'étio-pathogénie de cette affection et cette connaissance expliquera le mode d'action efficace de la thérapeutique que nous expérimenterons.

Nous avons choisi ce sujet car nous nous sommes toujours intéressé au chien. Nous ne dirons pas que c'est notre amour pour le chien qui nous a fait faire ce travail ; cependant, il serait inhumain de ne pas s'intéresser à cet être qui, par sa fidélité, son intelligence, son attachement, font de lui un précieux compagnon de l'homme. Plus qu'un compagnon, le chien est, souvent, un auxiliaire indispensable. Que ferait le chasseur sans le chien qui le met sur la piste du gibier, l'Esquimau sans ses Samoyèdes qui tirent son traîneau, le berger sans le chien qui rassemble et surveille son troupeau ? Combien de chiens sont les guides, les amis d'aveugles ; combien de vies humaines ont été sauvées par les Saint-Bernard ; combien d'explorateurs ont réussi dans leurs tentatives grâce aux chiens des régions polaires. Les chiens de garde, les chiens ratiers, les chiens de trait, les chiens agents de liaison dans l'armée sont des êtres auxquels

nous devons nous intéresser. Eviter les maux du plus fidèle ami de l'homme, lui épargner les souffrances dont il peut être l'objet, c'est éviter un peu de misère humaine. Un sentiment d'orgueil professionnel nous a poussé vers l'étude de cette affection. Souvent notre amour-propre a été blessé en face de cette maladie dont l'évolution un peu fantasque, souvent irrémédiable, nous oblige, lorsqu'il s'agit d'établir un pronostic, d'être sévère. Vu la fréquence, vu les complications nous nous sommes maintes fois trouvé dans cette situation embarrassée ; nous avons ressenti une défaite professionnelle car nous ne pouvons pas lutter assez efficacement. Nous n'avons rien de spécifique contre cette implacable maladie. C'est sur les conseils de notre ami M. Florio, chef des travaux de Pathologie Médicale à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, que nous avons essayé un nouveau moyen thérapeutique.

Le para-amino-benzène-sulfonyl-guanidine ou Ganidan a été le médicament employé.

Nous nous sommes borné avec ce nouvel agent thérapeutique au traitement des complications intestinales de la Maladie de Carré. Ces complications sont souvent mortelles malgré un arsenal thérapeutique aussi précaire qu'abondamment fourni. Les excellents résultats obtenus avec la Sulfaguanidine ou Ganidan légitiment ce travail.

Au cours de ce dernier nous examinerons successivement au chapitre premier la Maladie de Carré (en insistant sur la microflore de sortie) et au chapitre deuxième, le para-amino-benzène-sulfonyl-guanidine et ses applications. Puis, après avoir relaté nos observations, nous conclurons à l'efficacité de ce médicament.

CHAPITRE PREMIER

LA MALADIE DE CARRÉ

a) Généralités sur la Maladie de Carré.
b) Historique — — —
c) Etiologie — — —
d) Pathogénie — — —
e) Symptomatologie — —
f) Traitement de la forme intestinale de la Maladie de Carré.

CHAPITRE PREMIER

LA MALADIE DE CARRÉ

Généralités sur la Maladie de Carré

Nous ne ferons pas un exposé complet de nos connaissances sur la Maladie de Carré du Chien ; au contraire, nous en présenterons une étude succinte en insistant seulement sur les conceptions étiopathogéniques qui peuvent montrer l'efficacité du Ganidan dans cette affection.

Historique

La Maladie du Jeune Age semble avoir été observée durant l'Antiquité, mais la description qu'en donne Aristote est si courte, qu'il nous est permis d'en suspecter l'identification. Les relations certaines datent du XVI^me^ siècle ; Christophe Colomb aurait apporté sur ses caravelles, venant du Nouveau Monde, l'agent pathogène. L'Espagne en aurait été gratifiée la première ; en 1740 on signale la maladie en France, surtout dans les environs de Paris, de Pezenas et dans le Gâtinais ; elle fit tâche d'huile et maintenant on la rencontre partout. Elle se propage en Italie, gagne en 1767 l'Angleterre, puis l'Allemagne ; nous la voyons, en 1815, en Suède et en Norvège ; elle atteint la Sibérie où elle fait des ravages parmi les équipages de traîneaux. Actuellement on la trouve dans tout l'univers. En France, d'Yanville dans un traité des « Veneurs et Fauconniers royaux » parle d'une « maladie épidémique des chiens » faisant force ravages dans les meutes du Roy. Une phrase de ce traité

illustre bien l'aspect des jeunes chiens : « Ces animaux rendaient de la vilenie par la gueule et par le nez ; on ne pouvait supporter la mauvaise odeur qu'on respirait dans leurs chenils. Ils étaient pourris avant que d'être morts ». L'auteur préconise une prophylaxie à base d'ail, et le mauvais air à l'origine de l'épidémie est rendu inoffensif par l'odeur du genièvre qu'on doit faire brûler dans les chenils. Il se plaint de l'absence de thérapeutique efficace : « Ce qu'il y a de malheureux et d'étonnant en même temps, c'est qu'on ne puisse pas trouver de remède pour en guérir tous les chiens en général ; quiconque en aurait le secret et en donnerait la recette, rendrait grand service au public et surtout au public chasseur ». Cette phrase datant de 1788 pourrait très bien être issue de la plume de nos contemporains.

En 1809, Jenner fut le premier à émettre une étiologie nouvelle, il crut à l'identité de la vaccine de l'homme et de cette affection des jeunes chiens. Depuis les travaux furent nombreux ; nous citerons ceux de Vatel, en 1826, qui pense à une gastro-entérite se compliquant d'une inflammation des centres nerveux ; de Karl, en 1844, qui montre la possibilité de contagion par le jetage ; de Jacquot, en 1849, qui l'identifie à la fièvre typhoïde de l'homme.

Les premières communications importantes datent de Semmer qui, en 1874, isola dans des lésions locales de petites bactéries en forme de bâtonnets. Ces travaux furent confirmés, en 1881, par Friedberger et en 1882, par Laosson. Krajewski isole des diplocoques dans les tissus et dans le sang. Mathis, en 1887, trouve d'abondants coccis. Marcone et Milloni, en 1888, découvrirent un autre microcoque. En 1890, Legrain et Jacquot, isolèrent dans les pustules un diplocoque mobile, dont l'inoculation sous-cutanée produisait des altérations de la peau, sans provoquer la maladie. Babès et Barsanesco isolent un bacille très fin, court et mobile, Gram-négatif, aérobie et ne donnant pas de spores. Galli-Valerio réclame la priorité de l'isolement de ce bacille. Millais, en 1896, réussit à provoquer une forme bénigne de la Maladie du Jeune Age par inoculation d'un

mélange de culture d'agents de la pneumonie et de microcoques. Avec Lignières et Phisalix, en 1900, nous voyons apparaître Pasteurella canis comme agent. Ces travaux sont confirmés par Bimes et Sères, infirmés par Mouquet, Butel, Hobday et Parker.

En 1905, Carré montre qu'on peut transmettre la « maladie du chien » par un virus ultra microscopique ; cette opinion va être soutenue par Vallée et Lignière qui abandonne ses conclusions personnelles. De nombreux auteurs contestent encore les travaux de Carré, les plus sérieuses critiques sont faites en 1900 par Kurt Kregenow de l'Ecole Vétérinaire de Berlin qui ne réussit pas à faire passer l'agent virulent à travers les filtres et pense que l'agent de la maladie doit être recherché parmi les nombreux agents visibles déjà décrits comme spécifiques de l'affection.

En 1912, Signaglia considère comme agents des corpuscules éosinophiles, endocellulaires analogues au corps de Négri de la rage ; pour lui se sont des formations parasitaires qu'il classe parmi les Protozoaires sous le nom de Negria canis. Ces corpuscules sont trouvés, par Babes et Starcovisi, dans les cellules de la corne d'Ammon ; ces auteurs disent qu'ils ont la même forme que les corps de Négri, mais ils sont de dimensions un peu plus grandes. De 1924 à 1926, Carré continue ses travaux et montre :

1° Que le sang est actif à une dilution de un pour cent ;
2° La virulence de la sérosité péricardique ;
3° La virulence de la sérosité péritonéale.

En 1927, Laidlaw et Dunkin, notent que la maladie est transmissible aux furets, qu'elle est très contagieuse et ils établissent la filtrabilité du virus contenu dans la rate.

En 1931, Charles Nicolle reprend les opinions émises en 1897, par Zielinsky, Nenki et Karpinsky, montrant que la maladie est transmissible à l'homme sous une forme inapparente, nulle en symptômes, mais cependant réelle.

En 1937, Puch prétend que la plupart des formes nerveuses,

observées dans cette affection, sont déterminées par un virus différent de celui de Laidlaw et Dunkin ou de Carré. Pour cet auteur, si ce virus intervient seul, l'affection se traduit uniquement par des symptômes nerveux ; et, si des troubles gastro-intestinaux se produisent, ils ne sont dus qu'à l'intervention d'agents d'infection secondaire.

Les dénominations des maladies étant fonction de l'inconnu et des complexités qui s'y rattachent, nous voyons que cette maladie très mal connue autrefois, aux formes très variées a eu des qualificatifs nombreux. Ce fut la peste des chiens, la variole, la morve canine, la gourme du chien, la pasteurellose du chien et, avec le progrès, on l'a banalement baptisée la Maladie du jeune Age des chiens, ainsi rien de précis, rien de compromettant sur la nature du germe. Elle est nommée aujourd'hui Maladie de Carré, car ce savant a fait des travaux nombreux et remarquables sur cette affection.

Etiologie

Dans toute maladie il faut considérer le germe et le terrain réceptif.

De l'agent causal nous ne dirons que peu de choses ; de nombreux microbes indiqués au précédent chapitre, furent incriminés ; il a fallu se rendre compte que ces divers agents n'étaient, en réalité, que des germes de sortie ; maintenant, tous les auteurs sont d'accord et ils admettent que l'agent causal est un ultra-virus. Cet ultra-virus fut mis en évidence par Carré, au Laboratoire National des Recherches Vétérinaires, en 1905 ; ces travaux furent consacrés en 1934 au Congrès mondial cynologique de Monaco. Cet infra-microbe est invisible avec les instruments d'optique actuels, il passe à travers les bougies filtrantes Berkefeld ou Chamberland, la culture des matières

virulentes reste stérile. Il est très peu résistant aux antiseptiques, la chaleur le détruit à 60°, par contre la congélation est un excellent mode de conservation.

D'après certains auteurs il y aurait plusieurs familles de virus, ou, comme le prétend Pugh, il y aurait des ultra-virus différents. Certains faits confirment cette hypothèse ; on a souvent remarqué que, dans une région, à une époque donnée, ce sont les formes pulmonaires qui dominent, alors que quelques temps après c'est une épidémie de formes gastro-intestinales qui se montre. D'autres fois, des chiens ayant fait une forme déterminée de la maladie, transportés dans une autre région peuvent être à nouveau atteints. Rien ne permet de dire si c'est le même virus qui s'est adapté, comme le font si facilement d'autres agents ; ou s'il existe des virus spécifiques pour chaque forme de la maladie.

Si l'agent pathogène joue un rôle certain, il n'en reste pas moins vrai que le terrain réceptif a un rôle prépondérant. La Maladie du Jeune Age est une affection des animaux jeunes, débiles, affaiblis ; elle apparaît à la suite d'une diminution de résistance organique. Le rôle du jeune âge est démontré par de nombreuses statistiques. Sur 100 malades :

60 sont frappés au cours de la première année ;

30 sont frappés de la première à la troisième ;

10 sont frappés après trois ans.

Certains ont voulu voir une prédisposition de certaines races à la maladie ; il faut plutôt considérer le mode de vie de ces races canines comme essentiel dans le développement de cette affection. Ce sont les chiens de luxe et d'appartement, les races sélectionnées dans lesquelles on abuse de la consanguinité, les races importées et encore mal adaptées aux nouvelles conditions climatiques qui paient le plus lourd tribut à la maladie, alors que les races communes, abâtardies, ont une grande résistance. Toutes les causes déprimantes organiques, telles que la nourriture insuffisante ou défectueuse, le manque d'hygiène, d'exercice, le sevrage hâtif, les helminthiases, la maladie, les

pilules soi-disant préventives à base d'aloès ou de nitrate de potasse sont autant de causes favorisantes.

La contagion peut être directe ou indirecte ; la cohabitation, le contact prolongé en sont les modes habituels. C'est une affection des chenils, des meutes où les animaux ont un contact étroit. Les matières virulentes sont le jetage nasal, le sang, la bile, les épanchements ; toutes ces matières vont souiller le sol, les cages des chenils, les récipients qui servent à l'alimentation des animaux ; de plus, les chiens, en se llérant ou en se léchant, se contaminent facilement. Si la contamination se fait surtout de chien à chien, il est logique de penser que les hôtes intermédiaires peuvent avoir un rôle ; le préposé aux soins des malades peu soucieux de l'hygiène, sera un vecteur de l'agent, dans des cas beaucoup plus rares, le chat, le renard, le loup, le furet, eux aussi sensibles au virus, peuvent être à l'origine d'une contamination directe ; l'homme même serait, d'après Charles Nicolle, un réservoir de virus, un agent propagateur du germe.

Pathogénie

Depuis les mémorables travaux de Carré, confirmés par de nombreux auteurs, en particulier Laidlaw et Dunking, il est désormais acquis que le seul agent véritablement causal, de la maladie du jeune âge des chiens, est un virus filtrant.

Or, cet ultra-virus introduit dans l'organisme, surtout par les voies digestive et respiratoire, pénètre dans le sang et y séjourne pendant 5 à 6 jours, pour finalement être éliminé par les divers émonctoires. Ainsi, après une courte période d'incubation de 3 ou 4 jours, le malade va présenter d'abord des symptômes généraux (hyperthermie notable, tristesse, abattement, anorexie, tachycardie, etc...), traduisant l'infection

sanguine. Puis à cette phase septicémique succède rapidement une nouvelle période durant laquelle le sang cesse d'être virulent, celle des localisations ou des infections secondaires. A cette période de la maladie, l'infra-virus a généralement disparu de l'organisme. Mais sa dissémination par le courant sanguin et ses localisations sur les divers appareils de l'économie, n'ont pas été, en dehors de toute action élective qu'il ne semble point posséder, sans affaiblir ou user les moyens de défense organique. Dès lors, malgré la raréfaction et la disparition du germe déterminant, l'organisme, débilité, va être une proie facile pour les nombreux microbes saprophytes qu'il héberge, habituellement sans dommage : commensaux jusque là inoffensifs, devenus brutalement pathogènes sur un terrain hypo-résistant, ces « microbes de sortie » provoquent, au point de leur prolifération et de leur virulence brusquées, des infections secondaires qui sont à l'origine de ce qu'on est convenu d'appeler les localisations, les formes, ou mieux les complications de la maladie de Carré.

« En somme, comme l'écrivent Darraspen, Florio et Meymandie, indépendamment de la forme septicémique imputable au virus filtrant lui-même au cours de laquelle la maladie évolue en deux ou trois jours, sans localisation, mais avec mort dans le coma, indépendamment aussi de la possibilité, aujourd'hui reconnue, de l'ingérence directe du virus neurotrope dans la production de certaines manifestations nerveuses, précoces, les complications ordinaires de l'affection, cutanées oculaires, digestives, respiratoires, nerveuses, hépatorénales, sont produites par l'exaltation nocive des staphylocoques, streptocoques, colibacilles, paratyphiques diplocoques de Mathis dans les pustules, bacille de Perez dans les poumons, bacilles bronchisepticus de Ferry, Torrey et Rahe... » C'est dire l'importance des germes de sortie.

Les microbes trouvés sont très variables, d'ailleurs l'affection est polymicrobienne. En 1932, Verge a étudié la microflore du poumon dans les formes respiratoires de la maladie de Carré. Il a trouvé, le plus fréquemment, le colibacille et le streptocoque pyogène, viennent ensuite B bronchisepticus, staphylocoques

blancs et dorés, B fluorescens liquefaciens et Proteus vulgare. Il n'a pu mettre en évidence Pasteurella Canis.

En 1934, Verge signale qu'il a eu l'occasion d'isoler à deux reprises différentes dans le pus prélevé au niveau du poumon de deux chiens atteints de broncho-pneumonie (forme pulmonaire de la Maladie de Carré), des germes appartenant au groupe des parathyphiques B et particulièrement au type Aertrycke.

En 1939, Carrion, dans une excellente thèse « sur la microflore de sortie dans la Maladie de Carré », n'a pas réussi au cours de ses essais à mettre en évidence soit Bacillus bronchisepticus, soit Pasteurella canis.

Par contre il lui a été possible d'identifier à deux reprises et chez des sujets différents, la présence des Salmonellas : Salmonella carolina et salmonella wessemborgoïdes. Salmonella carolina, d'après les réactions d'agglutination pratiquées, ne représente qu'une variété de Salmonella schottmulleri.

L'isolement du bacille paratyphique B, chez le chien est un point important à noter.

Ainsi la Salmonella se comporte dans la maladie de Carré, comme dans beaucoup d'autres affections, non pas comme agent d'une infection autonome, nettement individualisée, mais au contraire comme un microbe de sortie.

Dès lors, on comprend, étant donné son polymorphisme thérapeutique, les excellents résultats obtenus avec le Ganidan.

Symptomatologie

La maladie nous l'avons vu, débute par la phase septicémique, bientôt suivie de la période des localisations ou complications dont les symptômes varient avec l'organisme ou l'appareil atteint. Elles sont le fait, nous le répétons, des germes de sortie qui frappent les tissus rendus moins résistants par l'action du virus de Carré.

Il n'est pas de notre propos de décrire ici les formes septicémiques, oculaires, cutanées, respiratoires, nerveuses hépatorénales et vaginales qui ne sont pas justiciables de la thérapeutique sulfaguanidique et qui ont fait l'objet de nombreuses relations. Nous nous contenterons d'étudier les formes digestives.

Après la fièvre du début, on note des troubles divers.

Certains malades présentent de la stomatite ulcéreuse ou de l'angine pharyngée. La diglutition est rendue très pénible, le passage du bol alimentaire fait tousser l'animal. Ces accès de toux sont parfois suivis de vomissements. Stomatite et pharyngite évoluent souvent vers la gangrène.

Le plus souvent on assiste à l'évolution d'une gastro-entérite plus ou moins intense. Elle s'accuse par des vomissements alimentaires, puis glaireux, jaunâtres, bilieux ; la bouche exhale une odeur putride.

Dans les cas graves, il y a de la stomatite ulcéreuse. La constipation est suivie d'une diarrhée fétide, abondante, souvent dysentérique qui irrite l'anus et peut entraîner un renversement du rectum.

L'abattement est extrême, la démarche est pénible, le dos est voussé, le ventre très sensible. L'inflammation de l'intestin se propage souvent au canal choledoque et au foie (par voie portale surtout) ; on assiste alors à l'évolution d'un ictère secondaire très grave, presque toujours mortel.

Si la diarrhée ne peut être enrayée, la mort survient, par épuisement, dans l'hypothermie.

Traitement de la forme intestinale de la Maladie de Carré

D'innombrables médicaments ont été essayés ; salol-calomel, benzoate de soude, benzo-naphtol, acide lactique tanoforme, sous nitrate de bismuth, salicylate basique d'alumine (Preneron) etc... Leur fortune a été diverse et aucun de ces agents ne peut prétendre à la spécificité, voire même à l'électivité.

Comme Alquier et surtout Lebeau nous estimons que la sulfaguanidine peut, elle, prétendre à l'électivité.

CHAPITRE II

a) La Sulfamidothérapie.

b) Le para-amino-benzène-sulfonyl-guanidine.

c) Les indications du para-amino-benzène-sulfonyl-guanidine en médecine vétérinaire :

1° Dans les diarrhées ;

2° Dans les complications digestives de la Maladie de Carré.

CHAPITRE II

La sulfamidothérapie

Historique et nature des sulfamides

L'idée directrice des chercheurs était de prospecter patiemment les familles des substances colorantes, en vertu de la solide notion du tropisme électif de ces corps pour les protoplasmes bactériens.

Au cours d'une longue série de recherches, entreprises dans les laboratoires de l'I. G. Farbenindustrie, en collaboration avec les chimistes Mietzsch et Klarer, le professeur Domagk découvrit, en 1932, l'action curative de certains composés azoïques dans la septicémie streptococcique expérimentale de la souris.

Cette découverte, par l'importance de l'agent pathogène qu'elle allait permettre de combattre et par l'orientation nouvelle qu'elle donnait à la chimiothérapie, peut être, à juste titre, considérée comme l'un des événements les plus importants de la thérapeutique.

Le corps choisi par les savants allemands, parmi un grand nombre de substances reconnues actives, était un dérivé simple, d'une matière colorante, très connue, la chrysoïdine.

Mais, tandis que la chrysoïdine elle-même ne possède qu'un pouvoir curatif extrêmement faible, l'introduction d'un groupement sulfamido SO^2NH^2 en position para, par rapport au groupe azoïque, exalte à un point considérable l'activité thérapeutique.

Le nouveau remède, la sulfamido-chrysoïdine, permet de guérir dans une proportion de 60 % à 100 % les souris infectées avec le streptocoque hémolytique, tandis que tous les témoins succombent en vingt-quatre à quarante-huit heures aux progrès d'une septicémie foudroyante.

Des recherches entreprises à l'Institut Pasteur de Paris, donnèrent à cette question un développement inattendu. On s'est, en effet, demandé, dans le laboratoire de M. Fourneau, si dans cette formule assez complexe, il n'y avait pas une partie antistreptococcique et une autre d'ordre secondaire.

J. et Mme J. Tréfouel, Nitti et Bovet montrèrent que dans la molécule du corps précédent, toutes les fonctions « amine » peuvent être remplacées par des fonctions « phénol », par exemple, sans que les propriétés antistreptococciques disparaissent. Ils découvrirent ensuite que la fonction azoïque n'était pas non plus indispensable et qu'un des produits de coupure de la sulfamido-chrysoïdine, le para-amino-phényl-sulfamide, est doué d'une action antistreptococcique et constitue le noyau actif de la sulfamido-chrysoïdine et de ses dérivés.

C'est le noyau 1162 de Fourneau où la fonction azoïque, fonction colorante, est éliminée. C'est lui qui est le secteur de l'activité antistreptococcique.

C'est à partir de ce sulfamide non-azoïque que les chimistes ont fabriqué un grand nombre de dérivés sulfamidés très actifs.

Mode d'action et règles de l'utilisation des sulfamides

La pousse microbienne est conditionnée par la mise en jeu de facteurs essentiels du métabolisme bactérien, facteurs nécessaires à la synthèse de la matière vivante. Les chimistes ont réussi à isoler à l'état de pureté certains de ces facteurs. Telle est la signification de la découverte des propriétés de l'acide paramino benzoïque (PAB), substance inhibant l'action bactériostatique des sulfamides. La constitution de cet acide est justement voisine de celle de ces derniers.

Sa découverte est l'œuvre d'auteurs anglo-saxons : Stamp, Green, Mac Intosh et Witshby, Fildes et, surtout, Wood.

Voici comment il y a lieu d'envisager actuellement le fonctionnement de ces facteurs essentiels : une enzyme (voire

même plusieurs) se trouve à la base du métabolisme microbien. Cette enzyme est élaborée par le microbe à l'état de proenzyme (apoenzyme de Jensen), protéide de constitution imprécise. Inactive à l'origine, elle ne devient efficace que si elle se combine, sous forme de complexe, avec l'acide PAB. Elle assure, dès lors, la synthèse de la matière vivante des bactéries et déclenche la pousse microbienne. D'après les recherches de Kühn, on doit attribuer à l'acide PAB les caractères d'une véritable vitamine (vitamine H'). Or, tout dérivé capable de se substituer à la vitamine H', de la déplacer de son union avec l'apoenzyme, supprimera l'action favorisante de l'enzyme sur la croissance microbienne. Tel est le cas des sulfamides, et c'est là le secret de leur potentiel bactériostatique et, *ipso facto*, thérapeutique. D'où le nom d'antivitamines H' que l'on pourrait leur donner.

Cette substance antisulfamide qu'est l'acide PAB, se révèle être un facteur de croissance des plus importants pour nombre de bactéries. Son activité maximum se trouve atteinte pour des doses « vitaminiques » $1,6,10^{10}$ grammes par centimètres cubes. Le sulfamide qui inhiberait cette substance de croissance à des doses proportionnelles suivant la loi chimique d'action de masse, se comporterait donc comme une antivitamine. Il peut être démontré, par la suite, que l'acide PAB se trouve déplacée dans l'édifice moléculaire protéique d'une enzyme par le sulfamide, donnant ainsi naissance à un nouveau corps inactif et inutilisable par les bactéries.

Les sulfamides et le PAB se fixent sur le même récepteur de l'apoenzyme par leur groupement NH^2 mais d'une manière inégale, en ce sens que l'affinité du PAB pour ce récepteur est plus considérable que celle des sulfamides. De quelle manière les sulfamides s'unissent-ils à l'apoenzyme pour frustrer le PAB de sa combinaison avec cette apoenzyme ? L'union ne pourrait s'effectuer que par l'intermédiaire de l'un des deux groupements caractéristiques de la molécule le NH^2 et le SO^2NH^2.

Pour Jensen, c'est à la fonction NH^2 en para qu'il faut attribuer l'affinité à l'égard de la molécule d'apoenzyme. De là, l'importance de cette fonction.

Reste à élucider un dernier problème : comment s'effectue l'union entre la fonction NH^2 du sulfamide et les protéides de l'apoenzyme ? Jensen pense qu'il se crée des liaisons peptidiques par combinaison des fonctions carboxydes de ces protéides avec le groupement aminé des sulfamides, mais ceci n'est qu'une hypothèse.

Les sulfamides (surtout les substitués par des molécules hétérocycliques) sont des antivitamines puissantes qui s'opposent, aussi bien *in vitro* que dans l'organisme, à la pullulation microbienne. Vivantes encore, mais incapables de se multiplier, les bactéries deviennent ainsi plus facilement la proie des moyens défensifs de l'organisme (phagocytose), lequel réussit à juguler l'infection.

Le traitement par les sulfamides doit être le plus précoce possible ; il doit être massif d'emblée et entretenu pendant quelques jours à des doses progressivement décroissantes.

Le para-amino-benzène-sulfonyl-guanidine ou corps 2275 R. P. ou Ganidan

Préparation et nature

Marshall et ses collaborateurs (1940) ont publié la description d'une préparation à grande échelle de la sulfaguanidine, dont voici le détail : la condensation du chlorure d'acétyl-sulfaniline avec du nitrate de guanidine en présence d'un large excès de soude, donne de l'acétyl-sulfonyl-guanidine qui est ensuite hydrolysée par de l'acide chlorhydrique : on obtient alors la sulfaguanidine libre.

Le processus des diverses réactions chimiques peut se comprendre comme il suit :

Si l'on condense le chlorure d'acétyl-sulfaniline avec le nitrate

de guanidine en présence d'un excès de soude, on doit obtenir l'acétyl-para-amino-benzène-sulfonyl-guanidine.

En effet, la guanidine possède un atome d'hydrogène extrêmement mobile qui, en raison de son affinité, se combine à la soude pour donner le dérivé sodé de la guanidine, lequel réagit sur le Cl du groupement SO^2Cl pour donner Na Cl ; on obtient d'autre part, du nitrate de soude et de l'eau. Le composé obtenu possède toujours son groupement acétyl $CO-CH^3$ qui est alors hydrolysé par l'acide chlorydrique dilué pour donner de l'acide acétique et l'amino-benzène-sulfonyl-guanidine cristallisée avec une molécule d'eau.

Deux points sont intéressants et méritent d'être discutés : l'acétyl-sulfonyl-guanidine, telle qu'on l'obtient d'abord, se présente sous forme d'un solide un peu pâteux, blanc, retenant l'humidité ; la dessication est lente dans les conditions habituelles (four à 90° c. ou dessicateur à vide) et donne apparemment des rendements du même ordre que ceux obtenus par Marshall, soit 65 % à 70 %. L'hydrolyse du produit se fait aussi avec le rendement indiqué par Marshall (45 % à 60 %). On peut cependant accélérer grandement la dessication en lavant le gâteau de dérivé acétylé brut sur le filtre par de petites quantitées d'alcool et d'éther.

Le produit est insoluble dans ces solvants. La dessication dans un four à 90° c. donne un produit absolument sec en une heure ou deux, mais là, le rendement semble un peu inférieur : 59 % à 62 %. D'un autre côté, l'hydrolyse du dérivé acétylé séché de cette façon donne de la sulfaguanidine avec un rendement amélioré, puisqu'il est de 61 % à 72 %.

Les tests de toxicité aigüe et chronique de cette préparation sur les souris, fournissent des résultats très similaires à ceux rapportés par Marshall.

Caractères physico-chimiques

Le para-amino-benzène-sulfonyl-guanidine possède un poids moléculaire de 232. Il se présente sous forme d'une poudre

blanche, cristallisée, inodore, de saveur peu agréable, soluble dans l'eau à raison de 0,88 °/₀ à 20°.

Ce produit titre 13,8 °/₀ de soufre et 24,1 °/₀ d'azote total.

Absorption, circulation et excrétion

Les premières recherches sur la sulfaguanidine montrèrent à Marshall et à ses collaborateurs que ce corps, bien qu'assez soluble dans l'eau, est très lentement absorbé au niveau de l'intestin ; il permet de maintenir dans cette partie de l'organisme une concentration forte de sulfamide.

La sulfaguanidine administrée *per os* se retrouve dans les selles à une concentration élevée. Mais on pouvait se demander si le produit au lieu de n'être que fort peu absorbé par la muqueuse intestinale, ne serait pas rééliminé dans l'intestin, soit directement à partir du sang, soit par l'intermédiaire de la bile. Cependant, Hubbard et ses collaborateurs ont montré que la bile de deux malades présentant une fistule biliaire, contenait un taux de sulfaguanidine inférieur à celui du sang. D'autre part, il résulte des expériences de l'auteur sur le chat, que la plus grande partie de sulfaguanidine administrée par implantation sous-cutanée, est excrétée par l'urine et que, seule, une partie négligeable passe du sang dans l'intestin.

De cette mauvaise absorption intestinale, il résulte que les taux sanguins et tissulaires de sulfaguanidine, demeurent peu élevés par rapport à la posologie admimistrée. Ils sont, en tout cas, notablement inférieurs aux taux obtenus par des doses égales de sulfapyridine et de sulfathiazol.

Etudiant l'élimination chez l'animal, Boselli retrouve dans l'urine 10 °/₀ à 22 °/₀ de la dose de sulfaguanidine ingérée, contre 60 °/₀ à 73 °/₀ de sulfapyridine et 50 °/₀ à 80 °/₀ de sulfathiazol. Les recherches effectuées dans les laboratoires Rhône-Poulenc-Spécia ont conduit à des résultats analogues : l'élimination du Ganidan se fait surtout par les fèces ; chez le chien, par exemple, après ingestion d'une dose unique de 0 gr. 50 par kilogramme de poids,

on constate, qu'après trois jours, l'élimination urinaire n'est que de 5,6 °/₀ alors qu'elle est de 73 °/₀ pour le para-amino-phényl-sulfamide, tandis que l'élimination fécale est de 80 °/₀ au lieu de 0,3 °/₀.

Cependant, dans le rapport de Kirsner il est question de taux sanguins allant jusqu'à 10 mg. °/₀ . A ce propos, l'auteur signale le cas d'un enfant traité par le produit pour une colite ulcéreuse et qui, lui aussi présenta des taux de 10 à 11 mg. °/₀ dans le sang. Il est enclin à attribuer cette forte concentration du produit dans le sang à la présence d'ulcérations intestinales et se demande si la constatation d'un taux élevé ne peut être utilisée comme signe positif de la présence d'ulcération intestinale chez les malades pour lesquels ce diagnostic ne peut être fait par d'autres moyens. Cooper est d'ailleurs d'accord avec Kirsner pour expliquer le passage massif de la sulfaguanidine dans le sang par la présence d'ulcération dans l'intestin.

La sulfaguanidine diffuse moins vite dans le liquide cephalo-rachidien que la sulfonamide et la sulfapyridine. Elle pénètre dans tous les tissus, sauf le cerveau.

Activité et toxicité

La toxicité de la sulfaguanidine est moindre pour la souris que celle de la sulfapyridine et du sulfamethylthiazol.

Elle est comparable à celle du sulfathiazol : Marshall, Bratton et Litchfield ont indiqué que la souris supporte jusqu'à 6 gr. par kg. Les laboratoires Rhône-Poulenc-Spécia ont pu vérifier que cette quantité peut être dépassée sans inconvénient et que la dose de 12 gr. par kg., *per os*, sous forme de suspension gommeuse est tolérée par cet animal sans aucun trouble apparent.

Quant à l'activité du Ganidan *in vitro*, elle est comparable ou même légèrement supérieure à celle du 1162 F.

Posologie et présentation

Le Ganidan est présenté en tubes de vingt comprimés qui sont dosés à 0 gr. 50.

Alquier a donné aux carnivores domestiques, chien et chat, des doses journalières comprises entre 3 grammes et 7 gr. 50. Les comprimés, préalablement pilés étaient donnés en suspension aqueuse de force, à la bouteille.

Quant à la durée de l'administration, cet auteur estime qu'elle est variable : certaines diarrhées cèdent très rapidement en vingt-quatre ou quarante-huit heures. Chez d'autres sujets, au contraire, un traitement de six à huit jours est nécessaire. En cas d'échec, le traitement ne sera pas poursuivi plus de dix jours.

Lebeau estime que si la diarrhée est établie, il y a lieu de donner le produit à doses fortes, mais fractionnées pendant un minimum de 8 à 15 jours. Par exemple, pour un jeune fox de 3 mois, il faut administrer par jour au moins 1 gr. 50, c'est-à-dire 3 comprimés en 6 fois à 2 heures d'intervalle.

Il semble préférable de donner le produit dès le début de la maladie, même lorsqu'il n'existe pas encore de diarrhée.

Quant à nous, après de multiples essais, nous avons adopté la posologie suivante :

9 comprimés le 1er jour ;
6 » le 2e jour ;
5 » le 3e jour.

En cas d'échec, on laissera l'animal se reposer 24 heures, et on recommencera le traitement aux mêmes doses. Il semble qu'il soit inutile d'appliquer plus de deux fois le traitement sulfaguanidique.

Incidents et accidents

En médecine vétérinaire, nous n'avons observé aucun incident ou accident.

En médecine humaine, Turell et Leifer rapportent le cas d'une dermatite survenue chez une femme de quarante ans, le

seizième jour d'un traitement par la sulfaguanidine (3 gr. par jour pendant sept jours et 4 gr. par jour les jours suivants). L'affection en cause était une côlite ulcérée non spécifique ; il est à noter qu'avant le traitement par la sulfaguanidine, la malade avait été auparavant soumise à un traitement par le sulfathiazol qui n'avait provoqué aucune réaction. L'éruption disparut cinq à six jours après l'interruption du traitement.

Kirsner, Rodaniche et Palmer ont observé des lésions cutanées localisées ou généralisées ; dans un cas ils ont même observé des signes d'atteinte de la moëlle osseuse. Généralement, ils notaient une diminution du nombre de leucocytes et parfois de celui des globules rouges. Des quantités variables de N^4 acétylsulfonylguanidine ont été trouvées dans l'urine des malades examinés sous ce rapport.

Brewer, sur cinquante et un cas de dysenterie bacillaire chronique, a noté neuf accidents : trois cas de rash, un cas d'érythème et cinq cas de céphalée avec fièvre légère et nausées. Sur vingt-six cas de dysenterie bacillaire aigüe, aucun incident ne fut à signaler.

Incompatibilités

Pour Fairley et Boyd, les manifestations d'intolérance sont rares et bénignes ; céphalées, rashs transitoires ; aucun cas d'hématurie n'a été observé.

Elles sont, d'une façon générale, les mêmes que pour tous les autres sulfamides.

Nous avons noté chez un jeune chien un cas d'hématurie par suite de l'administration simultanée de Ganidan et d'hexaméthylènetetramine.

Les indications de la sulfaguanidine en médecine humaine

Dans le traitement des affections intestinales, la sulfamidothérapie se heurte à deux observations : il est difficile, d'une part, de tirer des conclusions pratiques en partant d'expériences sur l'animal ou *in vitro* et, d'autre part, les sulfamides ordinaires sont rapidement absorbés par la muqueuse intestinale et ainsi paraissent ne pas agir sur les germes contenus dans cette partie du tractus digestif. La découverte par Marshall et ses collaborateurs, de Baltimore, de la sulfaguanidine représente un grand progrès. La posologie ordinaire est de 9 grammes pendant trois jours et de 6 grammes pendant quatre jours, ce qui représente une dose totale de 51 grammes en 7 jours. Ces doses sont cependant très éloignées des doses toxiques ; certains auteurs ont, en effet, utilisé une posologie plus forte sans accident.

Dysenterie bacillaire

Pauley (J. W.) résume les résultats qu'il a obtenus dans le traitement de la dysenterie bacillaire par différentes méthodes et conclut en faisant valoir la supériorité du traitement sulfamidé sur les autres. Par contre, Lyon rapporte les bons résultats obtenus avec la sulfaguanidine. Sur vingt-trois malades traités, dix-huit ont été rapidement améliorés par celle-ci à la dose de 10 centigrammes par kilogramme comme dose initiale suivie de 5 centigrammes par kilogramme, six, puis quatre fois par jour.

Anderson et Cruickshank ont utilisé la sulfaguanidine comme antiseptique intestinal dans quarante-et-un cas de dysenterie à Flexner de l'adulte et ont obtenu des résultats très favorables, notamment dans les cas graves. Une série de cinquante-cinq cas non traités servait de contrôle.

Le traitement par le produit au cours du stage aigu semble prévenir l'état de porteurs de germes, état présent dans la moitié des cas non traités.

La sulfaguanidine doit probablement une grande partie de de son activité comme antiseptique intestinal à sa mauvaise absorption à partir de l'intestin ; en effet, la moitié ou les deux tiers de la quantité administrée ne sont pas absorbés.

Kirsner, Rodaniche et Palmer estiment que lé traitement par la sulfaguanidine apparaît comme utile dans la dysenterie bacillaire aigüe mais non pour l'intection à paratyphotque B. Il ne semble pas avoir des avantages sur le traitement par les autres sulfamides dans la maladie de Nicolas-Favre.

Brewer a traité un ensemble de soixante-dix-sept cas de dysenterie bacillaire dont vingt-six aigüs et cinquante et un chroniques par la sulfaguanidine.

Fairley et Boyd, dans un article présenté dans le Lancet, comme rapport préliminaire parvenu au Ministère de la Guerre sur le traitement de la dysenterie bacillaire par la sulfaguanidine, mentionnent trois cent soixante et onze cas traités, dont cent trente-cinq étaient des infections à Shiga ; seulement quatre-vingt-seize de ces derniers peuvent être analysés, les autres dossiers étant trop incomplets.

Les meilleurs résultats ont été obtenus dans les cas traités dès le début de l'affection, mais dans l'ensemble, les résultats sont concordants pour tous les cas traités entre le premier et le vingtième jour.

L'action de la sullaguanidine est bactériostatique ou bactéricide ; elle diminue la production des toxines microbiennes, mais n'agit pas sur l'exotoxine déjà en circulation dans le sang ; cet effet est dévolu au sérum qui complète ainsi l'action de la sulfaguanidine.

Erezy a traité dix-huit cas de dysenterie bacillaire aigüe (8 nourrissons, 4 petits enfants, 3 enfants et 3 adultes) par la sulfaguanidine. L'effet du médicament se traduit par la défervescence rapide, l'augmentation de poids et la diminution

du nombre des selles. Dans les cas aigus, la guérison est obtenue en un à trois jours ; dans les cas plus anciens, au bout de six à huit jours. Le traitement doit être soutenu par le régime.

Marshall et ses collaborateurs relatent les résultats obtenus chez onze porteurs de germes dysentériques (Flexner variété X et V). Environ la moitié des sujets avaient des troubles digestifs, mais, à l'exception d'un seul, ils pouvaient être considérés comme porteurs de germes bien portants. Tous recevaient 12 grammes de sulfaguanidine par jour pendant deux à six jours ; un seul malade dut abandonner le traitement dès le deuxième jour, à cause des nausées et des vomissements que le produit provoqua.

Chez neuf malades sur onze, les germes disparurent des selles pendant le traitement et sont restés absents pendant un à trois mois. Chez deux malades, il a fallu effectuer trois cures successives pour obtenir ce résultat.

Des nausées et des vomissements ont été observés chez un malade après 16 grammes ; chez un autre, après 48 grammes ; mais ces signes n'étaient ni graves, ni prolongés. Cinq malades avaient de légères céphalées. Aucun cas d'anémie, de fièvre ou de rash n'a été observé. Les sujets étaient capables de travailler pendant le traitement.

Côlite ulcéreuse

Mc. Evedy, au cours d'un exposé sur les traitements chirurgicaux des côlites ulcéreuses, signale que l'administration buccale de sulfamides et de sulfaguanidine n'a donné aucun résultat.

Kirsner, Rodaniche et Palmer considèrent que l'administration prolongée de sulfaguanidine peut être utile dans les côlites ulcéreuses chroniques non spécifiques.

Manson-Bahr a essayé la sulfaguanidine dans dix cas de côlite ulcéreuse grave. *Per os*, ce produit ne semble avoir aucune

action, mais quand il est introduit par la voie rectale, il peut agir favorablement dans le cas où les lésions siègent dans les parties basses de l'intestin.

Beling et Abel signalent que trois malades atteints de colites ulcéreuses ont été améliorés par la sulfaguanidine et que neuf autres ne l'ont pas été. Deux malades ayant subi des interventions sur le côlon, ont eu une convalescence particulièrement favorable grâce à la sulfaguanidine.

Fièvre typhoïde

Cutting et Robson rapportent leurs expériences sur six malades : plusieurs médicaments ont été essayés : l'iodophtaleine et les sulfamides dont la phénothiazine et la sulfaguanidine. Aucun résultat définitif n'a pu être obtenu, mais des améliorations très nettes ont pu être observées avec la sulfaguanidine. Il est probable que le traitement doit être prolongé encore plus qu'il ne l'avait été dans les observations et il est à peu près certain qu'on obtiendrait un résultat en choisissant un dérivé de la sulfaguanidine.

Action sur les colibacilles et les entérocoques

L'action de la sulfaguanidine sur les colibacilles *in vitro* est plus marquée, celle sur les entérocoques un peu plus faible que celle de la sulfapyridine et du sulfaméthylthiazol.

La sulfaguanidine exerce selon Boselli, une action favorable sur les entérocolites. Sa tolérance est bonne (4 grammes *per os*).

Ce produit réduit le nombre des colibacilles dans les selles quand il s'y trouve à une concentration d'au moins 100 milligrammes pour 100 centimètres cubes, les concentrations supérieures produisent le même effet mais plus rapidement. Dans certains cas, le streptofecalis et le a strepto sont également réduits en nombre ; les anaérobies ne sont pas toujours influencés.

Les indications de la sulfaguanidine en médecine vétérinaire

a) Dans les diarrhées.

Alquier après une étude des diarrhées des carnivores (Fausses diarrhées, diarrhées communes alimentaires, infectieuses, toxiques, dyspeptiques, parasitaires déterminées par des ulcères intestinaux chroniques) indique quelles sont les affections intestinales qui sont justiciables d'un traitement par le Ganidan.

Selon Alquier, les dysenteries, assez fréquentes chez le chien et le chat ont cédé assez rapidement au traitement sulfamidé.

Les diarrhées communes des chats, dont l'étiologie est si obscure dans la majorité des cas, ont été rapidement guéries par le Ganidan.

Le rachitisme des carnivores qui débute assez souvent chez ces animaux par des troubles digestifs, se traduit alors par de la diarrhée ; celle-ci a cédé au traitement sulfamidé.

Alquier regrette de ne pas avoir eu l'occasion de traiter quelques cas de typhus soit chez le chien, soit chez le chat, par ce nouveau sulfamidé. Il y aurait là une expérimentation très intéressante à faire.

Enfin, le diagnostic des ulcères intestinaux, impossible à faire la plupart du temps, pourrait devenir facile en utilisant le Ganidan. On sait, en effet, que celui-ci n'est que faiblement absorbé par la muqueuse intestinale : sa concentration sanguine sera donc faible si l'intestin fonctionne normalement. Mais si celui-ci présente des ulcères, on aura, par l'examen chimique du sang, une forte concentration sanguine de Ganidan.

Il conviendra de considérer une diarrhée justiciable du traitement par le Ganidan quand celle-ci sera infectieuse, déterminée par des bactéries intestinales hypervirulentes.

Les diarrhées à ne pas traiter par le Ganidan sont les fausses diarrhées, dont le traitement est le même que celui de la

constipation ; les diarrhées communes alimentaires : la diète, le repos et ensuite une bonne hygiène alimentaire sont suffisants la plupart du temps ; les diarrhées toxiques : la tentative de traitement de l'affection intestinale d'un chien déterminée par des graines de nielle, a été un échec ; les diarrhées dyspeptiques : on traitera selon les cas, le foie, le pancréas, les reins ou le système nerveux ; les diarrhées parasitaires : donner alors un anthelmintique spécifique.

b) Dans les complications digestives de la Maladie de Carré.

Lebeau a employé récemment dans les formes intestinales de la Maladie de Carré, la sulfaguanidine (le Ganidan), dont l'action antibactérienne sur le milieu intestinal est caractérisée par le fait qu'il peut traverser le tractus digestif sans être entièrement absorbé et qu'il conserve aussi des possibilités d'action locale sur l'intestin. Voici un résumé de son expérimentation.

1er lot : 25 cas.

Traitement : sérum homologue, formine intraveineuse, thérapeutique classique habituelle des complications intestinales et pulmonaires.

Résultats : sur 25 : guéris, 14.
sacrifiés, 2.
morts, 9.

2me lot : 22 cas,

Traitement : le même que précédemment et aminobenzène sulfonylguanidine dès que la diarrhée apparaît.

Résultats : sur 22 : guéris, 17.
sacrifiés, 2.
morts, 3.

3me lot : 19 cas.

Traitement identique, mais administration précoce d'aminobenzène-sulfonylguanidine.

Résultats : sur 19 : guéris, 16.
sacrifiés, 2.
morts, 1.

Plus éloquents qu'un long discours, ces trois brefs tableaux montrent l'efficacité certaine de ce nouveau produit sulfamidé dans les complications intestinales de la Maladie de Carré. Celles-ci sont le plus souvent le prélude de crises méningées qui sont souvent mortelles. En diminuant l'intensité et la durée de ces diarrhées épuisantes, il n'est pas étonnant que le Ganidan, par ce fait, diminue aussi la mortalité.

Lebeau a obtenu les meilleurs résultats en donnant un jour sur deux, en alternant, Thiazomide et Ganidan. Cela s'explique par le fait que le premier agit sur tout l'organisme, alors que le second agit surtout sur le tube digestif. Dès l'apparition de la diarrhée, nous ne donnons plus que le Ganidan et à des doses plus fortes.

Par ailleurs il est intéressant de noter l'action heureuse du Ganidan sur des sujets atteints d'entérite à colibacilles ou à enterocoques.

Ces diarrhées nauséabondes qui ne s'accompagnent presque jamais de température, mais qui restent rebelles à tous traitements, même spécifique (vaccins anticolibacillaires et enterococciques) regressent rapidement grâce à ce produit. Souvent dès le deuxième jour, l'anorexie disparaît, la gaîté revient et tout rentre dans l'ordre en une huitaine de jours.

Il y a lieu de signaler en passant que ces entérites à allure un peu spéciale sont nettement aggravées par l'administration inopportune de tœnifuges à base d'arécoline.

Nous-même avons expérimenté le Ganidan dans 12 cas avec les excellents résultats que nous consignons dans les observations qui suivent.

CHAPITRE III

Observations.

Résumé des observations.

Conclusions.

Bibliographie.

Table des matières.

CHAPITRE III

OBSERVATIONS

Observation n° 1

Chien Fox à poil ras, âgé de 10 mois.

Ce chien nous est présenté le 5 janvier 1945. Le diagnostic de la Maladie de Carré, formes respiratoire et digestive s'impose. En effet, outre une température de 40° 5, l'animal manifeste une toux sèche, quinteuse ; à l'auscultation on entend des râles muqueux. Cette bronchite évolue en même temps qu'une entérite avec diarrhée abondante, d'odeur nauséabonde. Nous conseillons des enveloppements sinapisés, un sirop expectorant et calmant. Contre la diarrhée nous prescrivons 9 comprimés de Ganidan le premier jour, six comprimés le second, cinq comprimés le troisième.

Nous revoyons le chien le 7 janvier : la toux persiste ; par contre la diarrhée a presque disparu, le chien montre de l'appétit et nous conseillons au propriétaire de l'alimenter avec de la viande, dans la mesure du possible. La température est de 39° 5.

Le 9 janvier, la température est normale : 38° 9. La diarrhée a disparu. La toux s'espace et les râles muqueux sont beaucoup moins nombreux. L'animal est considéré comme convalescent. Nous le soumettons à la vitamino-thérapie D.

Observation n° 2

Chien griffon, 18 mois.

L'animal, qui nous est présenté le 13 janvier, a les yeux chassieux, un jetage séro-muqueux peu abondant, la respiration rude avec ça et là, des râles secs ronflants. Sa trachéo-bronchite

s'accompagne d'une diarrhée diffluente, d'odeur infecte avec épreintes. Le diagnostic de la Maladie de Carré, formes respiratoire et digestive, est facile à porter, d'autant que la température du chien est de 40° 1.

Nous prescrivons des enveloppements sinapisés, des fumigations d'eucalyptus, un sirop expectorant et calmant car l'animal commence à présenter de rares efforts de toux. Contre sa diarrhée, nous faisons administrer une potion à base de teinture d'opium, de sous-nitrate de bismuth et de sirop de ratanhia.

Le 15 janvier, la diarrhée qui avait rétrocédé le lendemain du traitement opiacé, est à nouveau intense. Les épreintes persistent. L'inappétance est totale. Le poil se pique. La température est stationnaire malgré une légère amélioration de la trachéo-bronchite.

Faute de Ganidan, dont nous sommes démunis, nous ordonnons du salicylate basique d'alumine (alunozal) : 9 comprimés le premier jour, 5 comprimés les deux jours suivants.

Le 18 janvier, la diarrhée après un léger arrêt, réapparaît. L'animal est très amaigri. La température est de 39° 9. Nous administrons alors du Ganidan selon le protocole habituel : neuf, six, cinq comprimés.

Le 21 janvier, l'animal va beaucoup mieux. Sa diarrhée est pratiquement inexistante, bien que les crottes soient encore mal moulées. L'appétit renaît. La température est de 38° 8.

L'animal est considéré comme convalescent. Nous prescrivons les soins diététiques qui s'imposent. Revu 8 jours plus tard, le chien est complètement guéri.

Observation n° 3

Chienne, fox-terrrier, robe tricolore, 8 mois.

Ce chien est atteint de vomissements glaireux et de diarrhée depuis cinq jours. Il présente de l'inappétence. Les selles, nombreuses, sont représentées par une diarrhée fétide, jaunâtre, liquide, souillant la base de la queue et même la face interne des cuisses. L'animal présente, ce matin du 10 février, une

température de 39° 8. Nous notons l'aspect fendillé de la truffe très chaude, l'œil larmoyant. Devant nous, l'animal présente une crise diarrhéique avec ténesme. Son anus est légèrement tuméfié et irrité.

A l'inspection, l'animal paraît maigre, le poil est piqué, le ventre levreté.

A la palpation, on constate une certaine sensibilité de la région abdominale surtout au niveau de l'intestin grêle qui paraît légèrement durci.

L'auscultation révèle de nombreux et bruyants borborygmes.

Le diagnostic de la Maladie de Carré forme digestive est porté.

Nous faisons administrer 10 comprimés de Ganidan, par deux, espacés toutes les deux heures, de midi à 20 heures.

Le lendemain 6 comprimés, donnés un par un, toutes les deux heures.

Le 12 février, l'animal va beaucoup mieux, il est gai. Sa température est de 38° 2. Il n'a plus de diarrhée.

Le lendemain on continue néanmoins l'administration de 4 comprimés.

Le 14 février, l'animal est complètement guéri. Son appétit est satisfaisant. Nous soumettons le jeune animal à la vitaminothérapie D en raison de son rachitisme d'ailleurs discret.

Observation n° 4

Chiotte, caniche noire, trois mois.

Cette chiotte présente tout d'abord du coryza (le 16 février) puis de la laryngite avec une forte hyperthermie (le 18 février). L'animal a beaucoup de mal à respirer, ses cavités nasales sont obstruées par un mucus abondant séreux que l'animal déglutit souvent. Au bout de 3 jours (21 février), une diarrhée profuse apparaît brusquement. L'appétit, jusque là conservé, quoique assez capricieux, disparaît à peu près complètement. La température est de 40° 2, bien que la laryngite soit nettement en voie de régression,

Le diagnostic de la Maladie de Carré, formes digestive et respiratoire s'impose.

Nous préconisons la cure sullaguanidine aux doses habituelles.

En 2 jours, la diarrhée disparaît, l'appétit revient et la température redevient normale. Le propriétaire de l'animal, malgré notre avis formel, suspend brutalement le traitement.

Le 25 février, de nouveau une diarrhée profuse, légèrement hémorragique, avec tenesme et épreintes, réapparaît. La température est de 39° 7. Nous recommençons le traitement par le Ganidan. De nouveau, dès le deuxième jour, la diarrhée s'amende. Mais le propriétaire, instruit par l'expérience, continue l'administration de cinq comprimés de Ganidan, le troisième jour, malgré la cessation de la diarrhée.

Nous avons revu la chienne huit jours et quinze jours plus tard : son état était satisfaisant.

Observation n° 5

Chienne, loulou de Poméranie, 7 mois.

Cette chienne qui nous est présentée le 9 mars est atteinte de troubles digestifs (vomissements et diarrhée) et de troubles respiratoires (jetage muco-purulent bilatéral, essoufflement). L'animal est très abattu. Sa température est de 40° 5. Il refuse tous les aliments, sauf les liquides froids.

Un examen plus minutieux de cet animal, manifestement atteint de la Maladie de Carré, formes digestive et respiratoire, révèle que la diarrhée est profuse ; les excréments liquides, jaune verdâtre, souillent les régions anale et vulvaire. L'odeur de ces matières fécales est putride.

A l'inspection, l'anus est rougeâtre, fortement tuméfié ; la palpation de l'abdomen est douloureuse, l'animal malgré son abattement cherche à mordre ; l'auscultation laisse entendre des borborygmes bruyants.

L'inspection de l'appareil respiratoire, outre le jetage déjà signalé, montre une respiration dyspnéique et courte, avec

léger tirage respiratoire. La percussion est normale. A l'auscultation, on entend une respiration bronchique forte.

Nous injectons alors, par voie sous-cutanée, 15 centimètres cubes de soluseptazine ; nous ordonnons de nombreuses fumigations d'eucalyptus et des enveloppements sinapisés. Pour lutter contre la diarrhée on instaure la thérapeutique sullaguanidique aux doses habituelles.

Le lendemain 10 mars, l'état du sujet est strictement stationnaire.

Le 11, la température baisse un peu (39° 7). La respiration est moins accélérée, moins courte, quoique rude, encore, à l'auscultation. Mais, par contre, les caractères de la diarrhée sont strictement identiques à ceux du 9 mars. Nous interrompons alors le traitement au Ganidan pour le remplacer par une potion à base de teinture d'opium et de sous-nitrate de bismuth.

Le 12, l'état de l'animal est stationnaire, nous reprenons alors le Ganidan. L'animal est très abattu, très amaigri.

Le 13, le jetage a disparu. La respiration est normale à l'inspection. Il subsiste un peu de rudesse respiratoire. La diarrhée a un peu diminué.

Le 14, la diarrhée diminue nettement ; l'appétit se ranime.

Le 16, la diarrhée a complètement disparu. L'appétit est augmenté quoique capricieux.

Les soins diététiques de convalescence achèvent la guérison de l'animal.

Observation n° 6

Chienne, caniche, 11 mois.

Cette chienne présente des vomissements légèrement bilieux depuis trois jours et depuis un jour une diarrhée séreuse et un coryza assez prononcé. Le 28 avril, sa température est de 39° 9. Son inappétence est totale. Si on l'oblige à prendre quelques cuillérées de lait, d'eau de Vichy ou de lait, il les vomit immédiatement. De même il vomit les comprimés de lactéol et tous

médicaments que sa maîtresse s'est ingéniée — avec bonne volonté, mais sans discernement — à lui administrer.

A l'inspection des cavités nasales, on remarque un jetage séreux, bilatéral et continu ; la respiration est régulière ; la percussion de la cage thoracique est normale ainsi que l'auscultation. L'inflammation des voies respiratoires est donc localisée à la muqueuse pituitaire.

L'inspection de l'abdomen laisse voir un ventre levreté ; même traitement. Toutefois, les comprimés de Ganidan sont réduits au nombre de 6.

Le 1er Mai, la diarrhée a disparu. Par précaution, cinq comprimés de Ganidan sont encore administrés. La température de l'animal est de 39° 2. Son coryza est lui aussi en régression.

Le 2 Mai, on cesse tout traitement antidiarrhéique mais on conseille à la propriétaire de continuer à donner de nombreuses fumigations d'eucalyptus pour parachever la guérison du coryza.

Observation n° 7

Chien, courant, robe tricolore, 15 mois.

Depuis deux jours l'animal présente de la diarrhée, dont les caractères sont les suivants : émissions séreuses, liquides et abondantes contenant de gros fragments de mucus ; il n'y a pas de ténesme ni de traces de sang. Etant donné la température (39° 9) et l'âge du chien (15 mois) nous portons le diagnostic de forme entéritique de la Maladie de Carré, d'autant que l'animal a une éruption vésiculo-pustuleuse caractéristique au niveau de l'abdomen.

Le jour de la visite, le 7 mai, nous prescrivons contre la diarrhée 9 comprimés de Ganidan. Contre la forme cutanée de la maladie, nous faisons lotionner avec de l'eau lusolormée et saupoudrer avec de la poudre de dagénan.

Le 8 mai, même traitement et 6 comprimés de Ganidan. L'appétit est revenu, la diarrhée a presque totalement disparu.

Le 9 mai, même traitement et 5 comprimés de Ganidan. La diarrhée a disparu, ainsi que les vésicopustules.

Observation n° 8

Chien, setter gordon, six mois.

Ce chien vomit souvent et ne mange pas. Un confrère a ordonné une demi-diète lactée et :

Eau chloroformée : 75 gr.
Eau de tilleul : 100 gr.

Une cuillérée à soupe trois fois par jour.

Le lendemain, 10 mai, le chien nous est présenté. Son état ne s'améliore pas ; l'inappétence persiste et une diarrhée profuse, séreuse est apparue ; les yeux sont chassieux. La température est de 40° 1. Diagnostic : gastro-entérite de la maladie du jeune âge.

L'eau chloroformée est renouvelée contre les vomissements. Les yeux sont lavés avec une solution tiède, à l'oxycyanure de mercure à 1 pour 4.000. Contre la diarrhée, on instaure la thérapeutique sulfaguanidique avec le protocole et la posologie habituels.

Le 12 mai, la diarrhée a cessé ainsi que les vomissements. Même traitement.

Le 14 mai, l'appétit est revenu. Nous nous contentons, la température étant normale, de traiter un ulcère apparu à l'œil droit par une pommade à l'animo-thionine.

Observation n° 9

Chien, berger des Pyrénées, 14 mois.

Ce chien nous est présenté le 12 mai pour être châtré. Mais il a de l'inappétence et la diarrhée, et est très abattu. Sa température est de 39° 7.

Nous décidons, naturellement, de surseoir à l'opération.

Nous ordonnons une demi-diète lactée et une potion à base de teinture d'opium.

Le lendemain, le propriétaire nous signale une éruption vésiculo-pustuleuse sur les parois de l'abdomen et la face interne

des cuisses. La température est de 40°. La diarrhée est intense, très liquide, les évacuations s'accompagnent d'épreintes très douloureuses. Il existe un ténesme important.

Nous faisons saupoudrer de pulvo-coccyl l'éruption cutanée et contre l'entérite consécutive à la Maladie de Carré, nous mettons en œuvre le traitement habituel à base de Ganidan.

Le 16 mai, la température est de 39° 1 ; la diarrhée et le ténesme ont disparu, mais l'animal n'a pas d'appétit.

Les deux jours suivants, la température est normale, les selles sont bien moulées et l'appétit renaît.

Après une mise en observation de quatre jours, l'animal est opéré.

Observation n° 10

Chien, courant, 8 mois.

Cet animal est atteint depuis cinq jours d'une diarrhée abondante, très liquide et séreuse. Sa température est de 40° 1. On note des mouvements choréiques (muscles crotaphytes et membre antérieur gauche) qui semblent apparaître ce jour même (20 juin), puisque le propriétaire ne les pas jusque là remarqués.

Nous sommes donc en présence de la forme digestive et nerveuse de la maladie du jeune âge.

Contre les myoclonies, nous instaurons un traitement à base d'arsenic (liqueur de Fowler) et de bévitine (vitamine B_1).

Faute de Ganidan, dont nous sommes momentanément dépourvu, nous faisons administrer quatre cuillérées par jour de mélange :

Tanolorme
Salicylate basique d'alumine } à 2 gr.

Le lendemain, la diarrhée a un peu rétrocédé. La température a un peu fléchi (39° 7). Nous laissons le même traitement.

Le 23 juin, la température demeure stationnaire et la diarrhée réapparaît avec une particulière abondance. Nous mettons l'animal à la thérapeutique sulfa-guanidique. Trois jours après,

la diarrhée a complètement cessé. La température est normale. Malheureusement les myoclonies persistent et le propriétaire décide de faire abattre son chien.

Observation n° 11

Chien, berger, 6 mois.

Ce chien est malade depuis quinze jours. Il a été soigné par un confrère pour bronchite consécutive à la Maladie de Carré.

Il nous est présenté le 17 août dans un état de cachexie extrême. Une diarrhée profuse, sanguinolente, souille le train postérieur de l'animal ; la faiblesse de celui-ci est telle qu'il ne peut se déplacer. Les yeux sont chassieux, les paupières mi-closes sont soudées par l'exsudat coagulé. La température est de 36° 2.

Malgré l'état désespéré de l'animal et son hypothermie, nous décidons d'essayer contre cette forme intestinale suraiguë de la Maladie de Carré, le Ganidan.

Deux jours plus tard, le propriétaire nous informe que le chien est mort et qu'il l'a enterré. La diarrhée ne s'était pas, un seul instant, amendée.

Observation n° 12

Chien, berger fauve, 12 mois.

Malade pendant trois semaines, ce chien avait été guéri par nos soins d'une broncho-pneumonie consécutive à la Maladie de Carré. Brusquement une diarrhée liquide, verdâtre, fait son apparition. La température remonte et atteint 39° 7. Mais le propriétaire, un peu avaricieux, ne se décide à nous présenter l'animal que trois jours après, le 2 Août.

Nous mettons immédiatement en œuvre le traitement sulfaguanidique. Dès le lendemain, la diarrhée régresse nettement et la température redevient normale.

Le mieux persiste le surlendemain. Malheureusement, alors que l'animal recommençait à manger et que la diarrhée avait

complètement disparu, on note soudainement une surexcitation de l'animal. Le crâne est chaud, douloureux, les muqueuses sont congestionnées, l'œil est fixe, un peu hagard, les pupilles sont dilatées. L'animal est inquiet, irritable. Il tressaille au moindre bruit. Couché, il se relève, gratte la paille de sa niche, se roule parfois et grince des dents. Effrayé, le propriétaire, croyant à la rage, abat son animal d'un coup de fusil. Il faut avouer que cette complication méningo-encéphalite de la Maladie de Carré eut entraîné la mort rapide de l'animal.

Résumé des Observations

Sur 12 cas traités par le Ganidan, nous relevons 11 succès et 1 échec.

Parmi les succès, il faut reconnaître que le Ganidan n'a pas évité une complication méningée, fatale à l'animal : peut-être est-ce parce que l'animal avait été traité trop tardivement. La précocité du traitement semble donc être un facteur primordial de guérison.

En outre, nous avons constaté qu'une rechute est rapidement jugulée par une nouvelle offensive thérapeutique.

Enfin, l'unique insuccès que nous avons enregistré est peut-être dû, lui aussi, à une intervention trop tardive.

CONCLUSIONS

Au terme de ce travail, il résulte que la sulfaguanidine constitue un excellent traitement des complications intestinales de la Maladie de Carré.

Ce dérivé sulfamidé ouvre une voie nouvelle : celle de l'attaque du microbe lui-même par le médicament. A ce titre, il est bien supérieur à la médication astringente et antisécrétoire classique.

En outre, il est bien supporté par le chien aux doses journalières et successives de neuf, six et cinq comprimés de 0 gr. 50.

Enfin, en diminuant l'intensité et la durée des diarrhées toujours épuisantes et qui sont souvent le prélude d'autres localisations, respiratoires ou nerveuses, le Ganidan évite les complications et limite la mortalité.

Vu : *Le Professeur de l'Ecole Vétérinaire,*
Rapporteur,
DARRASPEN.

Vu : *Le Directeur de l'Ecole Vétérinaire,*
PONS.

Vu : *Le Président de la Thèse,*
TAPIE.

Vu : *Le Doyen,*
CALVET.

Vu et permis d'imprimer,
Toulouse, le 23 Février 1946.

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
DOTTIN.

BIBLIOGRAPHIE

ALQUIER. — Le Para-amino-benzène-sulfonyl-guanidine. Son emploi en médecine vétérinaire. Thèse Docteur vétérinaire, Toulouse 1944.

ANDERSON (D. E. W.) et CRUICKSHANK (R.). — Le traitement de la dysenterie à bacille Flexner par la sulfaguanidine. Brit. Med. J1, 1941-2397-501.

BELING (C. E.) et ABEL (A. R.). — Sulfaguanidine : absorption, excrétion et thérapie. New-Jersey Med. Sol. J1, 1941, 38629 ; in J A. M. A. 1942, N° 12, 1011.

BOSELLI. — La sulfaguanidine. Policlino, Sez. prat. 1942, 15521.

BREWER (A. E.). — La sulfaguanidine dans la dysenterie bacillaire. Brit. Med. J1, 1943, 1, 36.

CARION (R.). — Contribution à l'étude de la microflore de sortie dans la Maladie de Carré. Thèse Doc. Vét. Paris 1939.

COOPER (M. L.) — La sulfaguanidine ; discussion du rapport de Kirsner et Coll. J. A. M. A.. 1942, 16, 1402.

CRUICKSHANK. — La chimiothérapie des infections intestinales Roy. Soc. Med. Juin 1942. Brit. Med. J 1, 1942, 118, 1447.

CUTTING (W. C.) et ROBSON. (G. B.). Le traitement des porteurs de germes dans la typhoïde. J. A. M. A. 1942, 118, 1447.

DARRASPEN (E.). — Cours magistral de sémiologie. 1942-1943.

DARRASPEN, FLORIO et MEYMANDI. — Les hépatonéphrites aigües de la Maladie de Carré. Revue Médecine Vét. Mai 1938.

ERCZY (L.). — Le traitement médicamenteux spécifique de la dysenterie bacillaire aigüe Orvostud. Kozl. 1942, 8, in Schw, wock n° 33906.

EVEDY (P. G.). – Côlite ulcéreuse, Brit. Med. J1, 1942, 2107.

FAIRLEY (N. H.) et BOY (J. S. K). — Le traitement de la dysenterie bacillaire par la sulfaguanidine. Lancet 1942, 1, 20, 21.

FORGEOT (P.) — Traité des Maladies infectieuses et contagieuses d'origine microbienne des animaux domestiques 1935. Johanet.

GLEY et GIRARD. — Presse médicale du 11 novembre 1936.

HAWKING (F.). — Excrétion de la sulfaguanidine dans les fèces. Lancet. 1942, 1704.

KIRSNER (J. B.). — La sulfaguanidine : discussion. Soc. for clinical. Research. J. A. M. A. 1942, 16, 1042.

Kirsner (J. B.), Rodaniche (E. B.) et Palmer (W. L.). — Emploi de la sulfaguanidine dans la côlite ulcéreuse non spécifique et dans d'autres infections intestinales. Central, Soc. for. clinical, Res, 7/8 nov. 1941, in J. A. M. A., 1942, 118, n° 16, 1402.

Lebeau. — Sur une nouvelle sulfamidothérapie des formes intestinales de la Maladie de Carré. Bullet. mensuel, Soc. Vét. Pratique n° 5, 1944, page 120.

Levaditi. — Mode d'action des sulfamides. Presse médicale du 24 juillet 1943.

Levaditi, Lépine (P.) et Verge (J.). Les ultra-virus des maladies animales 1938. Maloine.

Liegeois. — Traité de Pathologie médicale des animaux domestiques 1943.

Lyon. — La sulfaguanidine dans la dysenterie bacillaire aigüe. J. A. M. A. 1941, n° 21, 2440.

Manson-Bahr (P.). — La chimiothérapie des infections intestinales Brit. Med., J1, 1942, 2, 106.

Marshall et Coll. — La sulfaguanidine. John, Hop, Hosp., Bull, 1941, 68-94 et Brit. Med. J1, 1941, 1, 861.

Panisset (L.). — Traité des maladies infectieuses des animaux domestiques, 1938. Vigot.

Paraf (J.) et Desbordes (J.). — Orientation nouvelle de la chimiothérapie. Presse médicale du 16 octobre 1943.

Paulley (J. W.). — Traitement de la dysenterie bacillaire dans le Middle Cast. The Lancet, novembre 1942, 2, n° 6221.

Préneron (Jean). — Contribution à l'étude des diarrhées, leur traitement par le salicylate basique d'alumine.

Rantz (L. A.) et Kirley (W. M.). — L'emploi de la sulfaguanidine dans le traitement des porteurs de germes dysentériques. J. A. M. A. 1942, n° 15, 1268/71.

Turrel et Leifer. — Eruption morbilleuse après emploi de la sulfaguanidine. J. A. M. A. 1942, 118, 977.

Verge (J.). — Présence du bacille d'Aertrycke chez deux chiens atteints de la Maladie de Carré. Bulletin Acad. Vét. 1934, p. 71.

Verge (J.). — Recherche sur la microflore du poumon dans les formes pulmonaires de la Maladie de Carré. Recueil Méd. Vét. 1932, p. 65.

TABLE DES MATIÈRES

Avant-propos. 9

CHAPITRE PREMIER. — La Maladie de Carré

Généralités. — Historique 13
Etiologie. 16
Pathogénie 18
Symptomatologie. 21
Traitement de la forme intestinale de la Maladie de Carré. . 22

CHAPITRE II

La Sulfamidothérapie 24
Les indications de la sulfaguanidine en médecine humaine. 33
Les indications de la sulfaguanidine en médecine vétérinaire 37

CHAPITRE III

Observations. 42
Conclusions 52
Bibliographie. 53

Ribérac. — Imp. GUILLET-RÉJOU